

Nicht-invasive Glukosemessung durch enzymatische Reaktion in der Tränenflüssigkeit

R. Fischer

fischer@iwe1.rwth-aachen.de

Es wird eine enzymatische Reaktion genutzt, um mit einer miniaturisierten elektrochemischen Zelle den Glukosegehalt in der Tränenflüssigkeit amperometrisch zu messen. Das miniaturisierte System besteht aus einer Spule aus sechs Drähten. Drei dieser Drähte werden als Elektroden verwendet. Die anderen drei Drähte dienen zur Stabilität der Spule und gleichzeitig als Antennen zur drahtlosen Kommunikation mit einem Lesegerät. Die Verarbeitung der Messdaten geschieht auf einem CMOS-Potentiostat, die Übertragung durch einen Transponder-ASIC. Durch die Spulenform und eine flexible Anbindung der Sensoren bleibt der gesamte Aufbau biegsam und kann sich im Einsatz im unteren Augenlid optimal an die Krümmung des Auges anpassen.

Diagnostisch ist die Tränenflüssigkeit durch die Vielzahl an enthaltenen Biomarkern für den Einsatz von in-vitro Systemen sehr interessant [1]. Da die Tränenflüssigkeit, und somit auch die enthaltenen Biomarker, ständig erneuert werden, liefert sie die Möglichkeit einer Echtzeitüberwachung von Biomarkern wie z.B. Glukose.

Betrachtet man den normalen Glukosegehalt in der Tränenflüssigkeit bewegt sich dieser im Bereich von 0,2 - 0,33 mmol/l. Vergleicht man diesen Verlauf mit dem im Blut (Normwerte zwischen 4,2 - 6,0 mmol/l) fällt auf, dass dieser um ca. den Faktor 20 kleiner ist und eine Verzögerung von ungefähr 10 Minuten aufweist (vgl. Fig. 1).

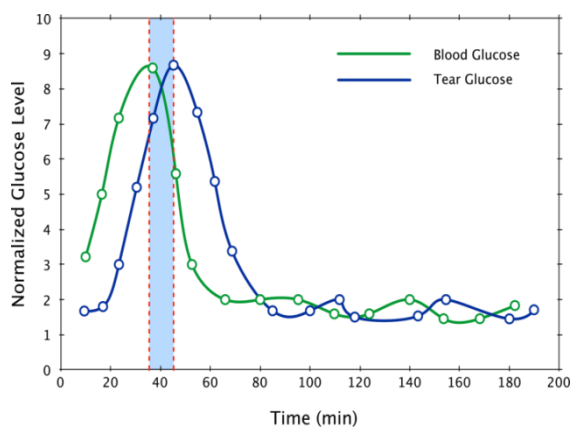


Fig. 1: Messung der Glukosekonzentration in der Tränenflüssigkeit im Vergleich zu der im Blut zu verschiedenen Zeitpunkten [2]

Zum Nachweis von Glukose in der Tränenflüssigkeit existiert eine Vielzahl an unterschiedlichen Sensorensystemen [3][4]. Durch den Einsatz eines Mikrosystems, das hinter das untere Augenlid platziert wird, kann die Tränenflüssigkeit analysiert und so zur kontinuierlichen, non-invasiven Messung des Glukosegehalts herangezogen werden. Die Lage in direkter Nähe zum unteren Tränenkanal bietet den Vorteil, dass der Tränenfluss nahezu konstant ist [5].

Die Entwicklung eines solchen Mikrosystems enthält verschiedene Herausforderungen: es muss ein robuster enzymatischer Nachweis von Glukose gewährleistet und die Messdaten telemetrisch auslesbar sein, eine gewisse Flexibilität des Systems vorliegen, damit sich dieses an die Kontur des Auges bzw. Augenlids anpassen kann sowie die Miniaturisierung des Systems möglich sein, um Irritationen und somit einen schlechten Tragekomfort zu vermeiden.

Auf diesen Grundlagen wurde ein Mikrosystem entwickelt, welches im Kern aus sechs Drähten besteht, die zu einer Spule gewickelt sind und eine miniaturisierte elektrochemische Zelle darstellen (siehe Fig. 2).



Fig. 2: links: Angestrebte Dimensionen des Sensorsystems; rechts: Demonstrator des Glukosesensorsystems mit in Silikon gegossenen Enden

Die gewickelte Form und die Wahl der Materialien der Einzeldrähte bewirkt, dass der Sensor flexibel bleibt und die Stabilität des Systems gewährleistet ist. Zur Messung des Glukosegehalts wird ein Potentiostat-ASIC benutzt, der mit Hilfe eines Transponder-ASICs drahtlos ausgelesen wird. Die induktive Kopplung wird dabei gleichzeitig auch für die

Energiebereitstellung des Sensorsystems genutzt. Die Verbindung zwischen der Spule und den ASICs erfolgt mittels eines in Dünnschichttechnologie hergestellten flexiblen Substrats (siehe Fig. 3).



Fig. 3: Funktionsfähiger Aufbau mit SMD-Komponenten und Verguss mit durchsichtigem GlobTop

Die Messspule arbeitet wie eine mikroelektrochemische Zelle. Diese Zelle besteht aus drei Messdrähten: einer Arbeitselektrode, einer Gegenelektrode und einer Referenzelektrode (vgl. Fig 4). Gegen- und Referenzelektrode bestehen aus einem mit Ag/AgCl beschichteten Edelstahl draht, die Arbeitselektrode aus einem Pt/Ir-Draht.

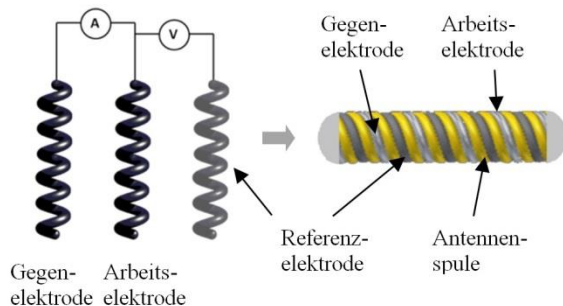


Fig. 4: Konzept und Aufbau der elektrochemischen Messzelle als Messspule

Die Arbeitselektrode ist mit dem Enzym Glukose-Oxidase funktionalisiert. Diese Oxidase setzt die in der Tränenflüssigkeit enthaltene Glukose in Glukonsäure und Wasserstoffperoxid um. Das durch die Enzymaktivität entstandene Wasserstoffperoxid wiederum wird an der Arbeitselektrode unter Freisetzen von Elektronen umgesetzt. An der Gegenelektrode entsteht unter Abgabe von Elektronen Wasser. Dieser Elektronenstrom wird gemessen und ist proportional zur Glukosekonzentration. Als Abfallprodukt entsteht Wasser (vgl. Fig. 5).

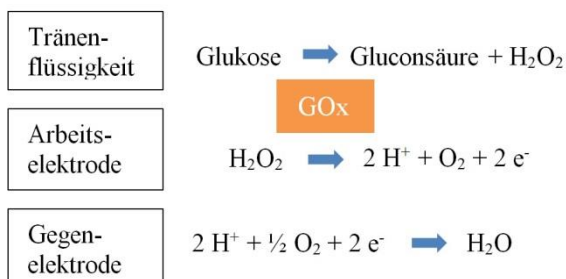


Fig. 5: Teilreaktionen an den Elektroden

Es wurden Messungen zur Datenübertragung des Transponders an das Handlesegerät durchgeführt. Mit diesen konnte die Funktionsweise von Potentiostat und Transponder im Zusammenspiel mit den anderen Komponenten gezeigt werden. Tests mit der Spule zeigten, dass mit der vorliegenden Konfiguration, (Windungszahl, Material der Antennendrähte und Spulendurchmesser) eine maximale Übertragungsdistanz von 30 mm erreicht werden kann. Um die Funktionalität des Sensorsystems zu testen, wurde dieses in künstliche Tränenflüssigkeit gelegt und die Messdaten ausgelesen (vgl. Fig. 6).

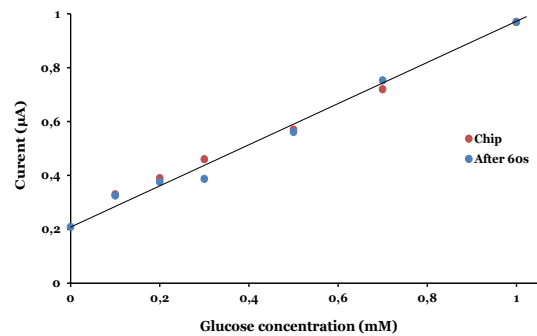


Fig. 6: Proportionaler Zusammenhang von Elektronenstrom zur Glukosekonzentration in der Tränenflüssigkeit

Projektpartner

- Fraunhofer IMS Duisburg
www.ims.fraunhofer.de
- NovioSense
www.noviosense.com

Referenzen

- [1] L.Rink, A. Kruse, H.Haase: Immunologie für Einsteiger, 2. Auflage, Springer Spektrum, Berlin Heidelberg 2012, 2015
- [2] D. K. Sen, G. S. Sarin: Tear glucose levels in normal people and in diabetic patients; British Journal of Ophthalmology, vol. 64; pp. 693-695, 1980
- [3] Q. Yan, et al.: Measurement of Tear Glucose Levels with Amperometric Glucose Biosensor/Capillary Tube Configuration; analytical chemistry; vol. 83, No. 21; pp. 8341-8346, September 2011
- [4] N.J. van Haeringen, E. Glasius: Collection method dependant concentrations of some metabolites in human tear fluid, with special reference to glucose in hyperglycaemic conditions; Albrecht von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthal.; vol. 202; pp. 1-7, 1997
- [5] J. Sobotta, U. Welsch: Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie; 2. Völlig überarb. Aufl., Elsevier, Urban und Fischer, München, Jena, 2006